

(19) European Patent Office

(11) Publication No.: 0 453 898 A2

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application No.: 91105829.5

(51) Int. Cl.⁸: A61K 39/395

(22) Filing date: April 12, 1991

(30) Priority: April 25, 1990 DE 4013114
November 27, 1990 DE 4037604

(43) Publication date of application:
October 30, 1991 Patent Gazette 91/44

(84) Convention countries named:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI
LU NL SE

(71) Applicant: BAYER AG

W-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk (DE)

(72) Inventor: Eckert, Peter, Prof. Dr.

Auf dem Heidgen 31

W-5300 Bonn 1 (DE)

Inventor: Schramm, Matthias, Dr.

Humperdink-Strasse 15

W-5090 Leverkusen 1 (DE)

(54) Use of anti-TNF antibodies as medicaments for the treatment of ischemias and their sequelae

(57) The present invention concerns the use of monoclonal anti-TNF antibodies for the treatment of ischemias, particularly acute cardiac infarction and the concomitants associated therewith, such as arrhythmias and tissue damage, particularly the use thereof in medicaments to reduce arrhythmias, reduce infarct size and increase survival rates after myocardial infarction.

Abstract for AM5

The present invention concerns the use of monoclonal anti-TNF antibodies for the treatment of ischemias and the concomitants associated therewith, such as tissue damage, particularly the use thereof in medicaments to reduce arrhythmias, in cardiac infarctions, to reduce infarct size and to increase survival rates after myocardial infarction.

It is known that the term "tumor necrosis factor" (TNF) encompasses two cytotoxic factors (TNF- α and TNF- β) composed primarily of activated lymphocytes and monocytes. It is also known that TNF released in bacterial infections causes tumor regression in neoplastic diseases.

Research has revealed that some pathological conditions, such as parasitic infections, alcohol-induced liver diseases, hepatitis, falciparum malaria, rheumatoid arthritis, kidney transplantation, multiple sclerosis and wounds, are associated with a sharp increase in TNF levels that often can become life-threatening [cf. Z.A. Bharat, B. Aggarwal in "Drugs of the Future," 12 (1987), pp. 891 et seq.¹; *American Journal of Medicine* 87/2 (1989), 139-143; *Transplantation* 47/4 (1989), 606-608.]

Published European Patent 260,010, for example, discloses anti-TNF antibodies that can be used to effect inactivation in conditions such as septic shock, transplant rejection, allergies, autoimmune diseases, shock lung, blood coagulation disorders or inflammatory bone diseases that are associated with elevated blood TNF.

Similarly, EP 230,574 describes antibodies to TNF that can be used in the treatment of LAV/HTLV III² virus infections.

Surprisingly, it has now been found that antibodies to TNF can be used in the treatment of ischemias and their sequelae. For example, ischemia is often associated, especially after reperfusion, with massive tissue injury that leads to death in many cases. The administration of antibodies to TNF limits tissue damage and decreases mortality. "Ischemia" is understood here as denoting conditions in which the blood supply to organs or parts of organs is interrupted or reduced. Typical clinical pictures associated with ischemia are acute cardiac infarction, cerebral infarction, tourniquet syndrome, and, less obviously, polytrauma. Also included in this group are interruptions of blood supply in, for example, heart, kidney, liver or lung transplantation, replantation, or pulmonary poisoning. Antibodies to TNF can reduce or prevent secondary damage to organs and tissues in all these indications.

¹TRANSLATOR'S NOTE: Sic; name of journal not given.

²TRANSLATOR'S NOTE: Given as "LAV/HTV III" in the original.

Monoclonal antibodies to TNF are especially well suited for the treatment of acute cardiac infarction and associated arrhythmias and tissue damage, especially for use in drugs designed to reduce arrhythmias, reduce infarct size and increase the survival rate after myocardial infarction.

Monoclonal antibodies and methods for their preparation are known [cf. US 4,603,106; EP 260,610; EP 218,868, and Köhler and Milstein, *Nature* 256 (1975), 495-497; *Current Topics in Microbiology and Immunology*, Vol. 81; *Lymphocyte Hybridomas*, Springer Verlag, 1978; Kennet et al., *Monoclonal Antibodies*, Plenum Press, 1980, pp. 363-419].

The pharmacological action was discovered in the anesthetized pig and the anesthetized Rhesus monkey after experimental reduction of blood flow.

The present invention includes pharmaceutical preparations containing the compounds of the invention together with non-toxic, inert, pharmaceutically appropriate carrier substances, and methods for the production of these preparations.

The above-recited pharmaceutical preparations can also contain other pharmaceutical active ingredients in addition to the compounds of the invention.

The production of the above-recited pharmaceutical preparations is carried out in the usual manner by known methods, e.g., by mixing the active ingredient(s) with the carrier substance(s).

In general, it has been found advantageous to administer the active ingredient(s) of the invention in total quantities of about 0.5 to about 500, preferably 1 to 100, mg/kg body weight per 24 hours, optionally as multiple single doses, in order to achieve the desired results. A single dose contains the active ingredient(s) preferably in quantities of about 1 to about 80, particularly 1 to 30, mg/kg body weight. However, it may be necessary to deviate from the aforesaid dosages, specifically as dictated by the nature and body weight of the subject to be treated, the nature and severity of the illness, the nature of the preparation and the mode of administration of the drug, and the time period or interval for which the drug is to be administered.

Claims

1. The use of anti-TNF antibodies to produce medicaments for the treatment of ischemia and its sequelae.
2. The use as recited in claim 1, wherein the ischemia is an infarction.
3. The use as recited in claim 1, wherein the ischemia occurs in connection with transplantation.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 453 898 B1**

⑫

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

④⑤ Veröffentlichungstag der Patentschrift: **31.05.95** ⑤① Int. Cl.⁶: **A61K 39/395**

②① Anmeldenummer: **91105829.5**

②② Anmeldetag: **12.04.91**

⑤④ Verwendung von anti-TNF-Antikörpern als Arzneimittel bei der Behandlung von Ischämien und deren Folgen.

③① Priorität: **25.04.90 DE 4013114**
27.11.90 DE 4037604

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
30.10.91 Patentblatt 91/44

④⑤ Bekanntmachung des Hinweises auf die
Patenterteilung:
31.05.95 Patentblatt 95/22

⑤④ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑤⑥ Entgegenhaltungen:
EP-A- 351 789
WO-A-89/08460

TRANSPLANTATION, Band 49, Nr. 2, Februar
1990, Baltimore, MD (US); **L. COLLETTI et al.**,
Seiten 268-272/

SCIENCE, Band 249, Nr. 4964, 06 Juli 1990,
Washington, DC (US); **A. LEFER et al.**, Seiten
61-64/

JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION,
Band 85, Nr. 6, Juni 1990, New York, NY (US);
L. COLLETTI et al., Seiten 1936-1943/

⑦③ Patentinhaber: **BAYER AG**

D-51368 Leverkusen (DE)

⑦② Erfinder: **Eckert, Peter, Prof. Dr.**
Auf dem Heidgen 31
W-5300 Bonn 1 (DE)
Erfinder: **Schramm, Matthias, Dr.**
Humperdink-Strasse 15
W-5090 Leverkusen 1 (DE)

EP 0 453 898 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

AM5

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von monoklonalen anti-TNF-Antikörpern zur Behandlung von akutem Herzinfarkt und den damit verbundenen Begleiterscheinungen, wie Gewebeschädigungen, insbesondere ihre Verwendung in Arzneimitteln zur Arrhythmienreduktion, bei Herzinfarkten, Infarktgrößenreduktion und zur Erhöhung der Überlebensrate nach Myokard-Infarkt.

Es ist bekannt, daß der Begriff Tumor Necrosis Faktor (TNF) zwei zytotoxische Faktoren (TNF- α und TNF- β) umfaßt, die größtenteils von aktivierten Lymphozyten und Monozyten gebildet werden. Außerdem ist bekannt, daß bei bakteriellen Infektionen freigesetztes TNF einen Rückgang des Tumors bei Krebserkrankungen bewirkt.

Es wurde in Untersuchungen festgestellt, daß einige Erkrankungen, wie Parasiten-Infektionen, alkoholbedingte Lebererkrankungen, Hepatitis, Pl.-Falciparum-Malaria, rheumatoide Arthritis, Nierentransplantationen, Multiple Sklerose und Verletzungen mit einer starken Erhöhung des TNF-Spiegels verbunden sind, die oft lebensbedrohend werden kann [vgl. Z.A. Bharat, B. Aggarwal in "Drugs of the Future", 12 (1987), S. 891 ff.; American Journal of Medicine 87/2 (139-143), 1989; Transplantation 47 (4), 606-608, 1989].

In der Publikation EP 260 010 werden beispielsweise Anti-TNF-Antikörper publiziert, die bei Krankheiten wie sept. Schock, Transplantatabstoßung, Allergien, Autoimmunkrankheiten, Schocklunge, Blutgerinnungsstörungen oder entzündlichen Knochenkrankungen, die mit einer Erhöhung von TNF im Blut verbunden sind, zur Inaktivierung eingesetzt werden können.

Ebenso werden in der EP 230 574 Antikörper gegen TNF beschrieben, die zur Behandlung von LAV/HTV III-Virus-Infektionen eingesetzt werden können.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Antikörper gegen TNF bei der Behandlung von akutem Herzinfarkt und dessen Folgen eingesetzt werden können. So kommt es bei Infarkten insbesondere nach Reperfusion oft zu massiven Gewebeschädigungen, die vielfach zum Tode führen. Durch Gabe von Antikörpern gegen TNF läßt sich der Gewebeschaden begrenzen und die Letalitätquote senken.

Geeignet sind monoklonale Antikörper gegen TNF zur Behandlung von akutem Herzinfarkt und den damit verbundenen Arrhythmien und Gewebeschädigungen, insbesondere zur Verwendung in Arzneimitteln zur Arrhythmienreduktion, Infarktgrößenreduktion und zur Erhöhung der Überlebensrate nach Myokard-Infarkt.

Die monoklonalen Antikörper und die Verfahren zu ihrer Herstellung sind bekannt [vgl. US 4 603

106, EP 260 610; EP 218 868 und Köhler und Milstein, Nature 256, 495-497 (1975); Current Topics in Microbiology and Immunology Vol. 81: Lymphocyte Hybridomas, Springer Verlag 1978; Monoclonal Antibodies, Kennet et al., Plenum Press 1980, S. 363-419].

Die pharmakologische Wirkung wurde am nar-kotisierten Schwein und Rhesusaffen gefunden, bei denen experimentell die Durchblutung reduziert wurde.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

Patentansprüche

1. Verwendung von anti-TNF-Antikörpern zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von akutem Herzinfarkt.

Claims

1. Use of anti-TNF antibodies for the preparation of medicaments for the treatment of acute cardiac infarct.

Revendications

1. Utilisation d'anticorps anti-TNF pour la préparation de médicaments destinés au traitement de l'infarctus aigu du myocarde.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

3